

PCT/JP2004/010546  
13.08.2004

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 7月17日

出願番号  
Application Number: 特願2003-275955  
[ST. 10/C]: [JP2003-275955]

出願人  
Applicant(s): 大塚製薬株式会社

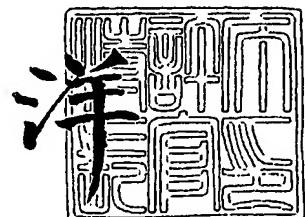
REC'D 10 SEP 2004  
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 8月 3日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** 3202003JP  
**【提出日】** 平成15年 7月17日  
**【あて先】** 特許庁長官殿  
**【国際特許分類】** A61K 31/426  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 德島県板野郡北島町鯛浜字西ノ須34-1 フローラルハイツN  
**【氏名】** 前田 高志  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 德島県板野郡松茂町中喜来字稻本55-25  
**【氏名】** 長本 尚  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 德島県鳴門市撫養町小桑島字前浜185  
**【氏名】** 千尋 正利  
**【特許出願人】**  
**【識別番号】** 000206956  
**【氏名又は名称】** 大塚製薬株式会社  
**【代理人】**  
**【識別番号】** 100065215  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 三枝 英二  
**【電話番号】** 06-6203-0941  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100076510  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 掛樋 悠路  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100086427  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 小原 健志  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100099988  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 斎藤 健治  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100105821  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 藤井 淳  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100099911  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 関 仁士  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100108084  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 中野 瞳子  
**【手数料の表示】**  
**【予納台帳番号】** 001616  
**【納付金額】** 21,000円

## 【提出物件の目録】

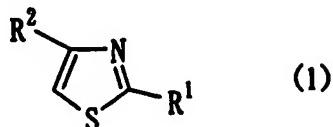
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	要約書 1
【包括委任状番号】	9708032

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

一般式

【化1】



[式中、R<sup>1</sup>は、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。R<sup>2</sup>は、ピリジン環上に置換基としてカルボキシル基を1～3個有することのあるピリジル基を示す。]

で表されるチアゾール化合物及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種を含有する注腸剤。

【請求項2】

チアゾール化合物が6-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)チアゾール-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸である請求項1に記載の注腸剤。

【請求項3】

炎症性腸疾患の治療に用いる請求項1又は2に記載の注腸剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】注腸剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、注腸剤に関する。

【背景技術】

【0002】

限局性腸炎又は潰瘍性大腸炎治療薬として市販されている薬剤の薬理活性成分として、メサラジン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメサゾン及びヒドロコルチゾンが知られている。これら薬剤は、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、カプセル剤等の経口剤、注射剤、坐剤、注腸剤等として投与されている。

【0003】

しかしながら、これらの投与形態では、満足できる治療効果を期待できない。

【0004】

例えば、経口剤（錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤及びカプセル剤）による経口投与又は注射剤による静脈内、筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与では、薬理活性成分が、治療を必要とする患部だけでなく患者の全身に亘って広く分散されるので、即効性が期待できず、しかも所期の治療効果を発現するために薬理活性成分の投与量を増やす必要が生ずる。しかしながら、投与量の増加は、好ましくない副作用の発現を惹起するという問題が生ずる。

【0005】

坐剤による投与では、薬理活性成分が、治療を必要とする患部に速やかに到達するので即効性を期待できるものの、(1)患部が直腸付近に限定される、(2)薬剤が体外に排出されやすく、患部での滞留時間が短くなるので、十分な治療効果を発現できない等の欠点がある。

【0006】

炎症性腸疾患は、種々の病因によって生ずる大腸及び小腸の難治性炎症性疾患である。この炎症性腸疾患においては、直腸付近に患部を有する患者は少数であり、下行結腸ないしは横行結腸までの広範囲に亘って患部を有する患者の割合が圧倒的に多い。従って、坐剤の投与では、炎症性腸疾患の患者に対して所期の治療効果を期待できない。

【0007】

注腸剤による投与では、治療を必要とする患部に有効成分を直接注入できるので、高い治療効果を期待できる。しかしながら、上記市販の限局性腸炎又は潰瘍性大腸炎治療薬を注腸剤の投与形態で投与した場合、経口剤又は注射剤の投与形態で投与した場合に比し、治療効果が1. 2～2. 3倍程度に向上するに過ぎない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、炎症性腸疾患者に対して一段と高い治療効果を発現できる薬剤を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

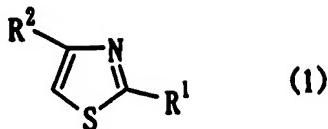
【0009】

本発明者らは、注腸剤の投与形態で投与した場合に、経口剤の投与形態で投与した場合に比し、治療効果をより一層顕著に向上できる薬理活性成分を開発すべく鋭意研究を重ねてきた。その結果、下記一般式（1）で表されるチアゾール化合物又はその塩を薬理活性成分として用いた場合に、注腸剤形態での治療効果を経口剤形態での治療効果に比し、顕著に向上できるという当業者にとり予測できない驚くべき事実を見い出した。本発明は、このような知見に基づき完成されたものである。

1. 本発明は、一般式

【0010】

## 【化1】



## 【0011】

[式中、R<sup>1</sup>は、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。R<sup>2</sup>は、ピリジン環上に置換基としてカルボキシル基を1～3個有することのあるピリジル基を示す。]

で表されるチアゾール化合物及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種を含有する注腸剤である。

2. 本発明は、チアゾール化合物が6-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)チアゾール-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸である上記1に記載の注腸剤である。

3. 本発明は、炎症性腸疾患の治療に用いる上記1又は2に記載の注腸剤である。

4. 本発明は、一般式(1)で表されるチアゾール化合物及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種を含有する炎症性腸疾患治療用注腸剤である。

## 【0012】

本発明において用いられる一般式(1)で表されるチアゾール化合物は、公知の化合物であり、例えば特開平5-51318号公報に記載されている方法等によって製造することができる。

## 【0013】

上記一般式(1)に示される各基は、より具体的にはそれぞれ次の通りである。

## 【0014】

フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を1～3個有することのあるフェニル基としては、例えば、フェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-イソプロポキシフェニル、4-ペンチルオキシフェニル、3-エトキシ-4-メトキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,4-ジエトキシフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,6-ジメトキシフェニル、3-プロポキシ-4-メトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジペンチルオキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、3-メトキシ-4-エトキシフェニル基等のフェニル環上に置換基として炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を1～3個有することのあるフェニル基を挙げることができる。

## 【0015】

ピリジン環上に置換基としてカルボキシル基を1～3個有することのあるピリジル基としては、例えば、ピリジル、2-カルボキシルピリジル、3-カルボキシルピリジル、4-カルボキシルピリジル、2,3-ジカルボキシルピリジル、3,4-ジカルボキシルピリジル、2,4-ジカルボキシルピリジル、3,5-ジカルボキシルピリジル、3,6-ジカルボキシルピリジル、2,6-ジカルボキシルピリジル、2,4,6-トリカルボキシルピリジル基等が挙げられる。

## 【0016】

本発明の一般式(1)で表されるチアゾール化合物のうち塩基性基を有する化合物は、通常の薬理的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。斯かる酸としては、例えば硫酸、硝酸、塩酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、安息香酸等の有機酸を例示できる。

## 【0017】

また本発明の一般式(1)で表されるチアゾール化合物のうち酸性基を有する化合物は、医薬的に許容される塩基性化合物を作用させることにより容易に塩を形成させることができ

できる。斯かる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等を挙げることができる。

## 【0018】

本発明のチアゾール化合物には、光学異性体が包含される。

## 【0019】

本発明の注腸剤には、薬理活性成分である一般式（1）で表されるチアゾール化合物及びその塩が1種又は2種以上配合される。

## 【0020】

本発明の注腸剤は、水溶液形態、懸濁液形態、ゾル形態、ゲル形態等のいずれの形態であってもよい。

## 【0021】

水溶液形態の本発明の注腸剤は、薬理活性成分を水性溶媒又は非水性溶媒に溶解して調製される。水性溶媒としては、例えば、水等が挙げられる。非水性溶媒としては、例えば、グリセリン、エチレンギリコール、プロピレンギリコール、ポリエチレンギリコール、ポリプロピレンギリコール、植物油等が挙げられる。

## 【0022】

本発明の注腸剤には、増粘剤、緩衝剤、保存剤、pH調節剤等の公知の添加剤を適宜配合できる。

## 【0023】

増粘剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシビニルポリマー等が挙げられる。

## 【0024】

緩衝剤としては、例えば、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン等が挙げられる。

## 【0025】

保存剤としては、例えば、エデト酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、ピロ亜硫酸ナトリウム等が挙げられる。

## 【0026】

pH調節剤としては、例えば、水酸化ナトリウム、塩酸等が挙げられる。

## 【0027】

本発明注腸剤中に含有されるべき薬理活性成分の量としては、特に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常、注腸剤中に約0.001～70重量%とするのがよい。

## 【0028】

本発明の注腸剤は、公知の投与方法により投与され、例えば、直腸内投与される。

## 【0029】

本発明注腸剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常薬理活性成分の量が、1日当たり体重1kg当り、約0.02～2000mg程度となるように投与するのがよい。

## 【0030】

本発明の注腸剤は、炎症性腸疾患の治療に好適に使用される。炎症性腸疾患とは、上述したように種々の病因によって生ずる大腸及び小腸の難治性炎症性疾患である。炎症性腸疾患には、例えば、主として大腸粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する原因不明のびまん性非特異性炎症である潰瘍性大腸炎、原因不明で線維化又は潰瘍を伴う非特異性の肉芽腫性炎症性疾患であるクローン病、慢性の全身性炎症性疾患であるペーチェット病における腸管の病変、出血性直腸潰瘍、回腸炎、腸結核、虚血性腸炎、薬剤性大腸炎、放射性腸炎、感染性腸炎等が含まれる。

## 【0031】

炎症性腸疾患の症状としては、例えば、腹痛、全身倦怠、下痢、下血、潜血陽性、発熱、食欲不振、体重減少、貧血、イレウス症状、腹部腫瘍、恶心、嘔吐、腹膜炎症状、粘液便等が挙げられる。

## 【発明の効果】

## 【0032】

本発明の注腸剤を使用すれば、炎症性腸疾患の治療効果が経口剤形態での治療効果に比し10倍程度高くなるので、薬剤使用量を顕著に低減でき、その結果、好ましくない副作用の発現を大幅に抑制できる。

## 【0033】

本発明の注腸剤を使用すれば、治療を必要とする患部に速やかに到達するので、即効性のある治療効果を発現できる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0034】

以下に実施例及び薬理試験例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

## 【実施例1】

## 【0035】

薬理活性成分	1. 0 mg / ml
トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン	1. 2 mg / ml
水酸化ナトリウム	1. 2 mg / ml
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.5 mg / ml
塩酸	適量
精製水	適量

トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、水酸化ナトリウム(溶解補助剤)及び塩酸(pH調節剤)を精製水に溶解し、pH9.3の溶解液を調製した。次にこの溶解液に、薬理活性成分(6-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)チアゾール-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸)及びカルボキシメチルセルロースナトリウムを溶解し、注腸剤を製造した。

## 【薬理試験例】

## 【0036】

## (1) 大腸炎モデルラットの作製

大腸炎モデルラットを、モ里斯らの方法(Morris GP, et al., Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. Gastroenterology, 96: 795-803, 1989)に準じて作製した。即ち、24時間絶食したラット(100匹)をジエチルエーテルで麻酔し、肛門に挿入したテフロン(R)製カテーテルで肛門から8cmの部位に2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホン酸(TNBS)溶液(TNBS濃度が6.0mg/mlとなるように50%エタノール水溶液に溶解したもの)0.25mlを注入した。注入後、ラットの尻尾を持ち、30秒間逆さまに保持した後、ケージに入れた。

## 【0037】

TNBS溶液を注入した翌日に、体重を基にして各群25匹ずつの群分け(4群)を行った。群構成は、以下の通りである。

## 【0038】

A群：ビヒクルコントロール群

B群：投与量が0.1mg/kg/日になるように薬理活性成分を投与される群

C群：投与量が0.3mg/kg/日になるように薬理活性成分を投与される群

D群：投与量が1mg/kg/日になるように薬理活性成分を投与される群

## (2) 薬理活性成分の投与

TNBS溶液を注入した翌日から、1日1回、ラットの肛門から8cmの部位に、薬理活性成分を投与した。この操作を7日間繰り返した。

## 【0039】

## (3) 下痢の判定

TNBS溶液注入から8日後に、ジエチルエーテル麻酔下で放血死させ、直腸から盲腸直下までの大腸部分を摘出した。長軸方向に切開し、腸内の内容物を肉眼で観察し、下痢症状の有無を判別した。固形便以外を全て下痢と判断し、大腸内に便のない個体は評価か

ら除外した。

【0040】

(4) 統計解析法

各群内で下痢と判定した個体の割合をパーセントで表し、下痢の発症頻度とした。ビヒクルコントロール群（A群）と薬理活性成分投与群（B～D群）との間の差はフィッシャー（Fisher）の直接確率法（両側）を用い、多重性を考慮したボンフェローニ（Bonferroni）の補正を行った。有意確率が5%未満の際に有意とみなした。

【0041】

(5) 結果

A群、B群、C群及びD群の下痢発症頻度は、それぞれ73.9%（17/23）、33.3%（7/21、 $p = 0.0432$ ）、20.0%（5/25、 $p = 0.0011$ ）、「20.0%（4/20、 $p = 0.0020$ ）であった。薬理活性成分投与群（B～D群）は全ての群で、ビヒクルコントロール群（A群）と比較して下痢発症頻度を有意に抑制できた。

【0042】

このことから、大腸障害を惹起した翌日から1日1回7日間に亘って、薬理活性成分を0.1～1mg/kg/日の投与量で注腸投与することにより、大腸炎モデルの重要な評価指標の一つである下痢発症頻度を有意に抑制できることが明らかになった。

【0043】

更に、上記と同様の大腸炎モデルラットを用い、上記と同じ条件で上記薬理活性成分を経口投与して下痢発症頻度を求めた。下痢発症頻度は、薬理活性成分を1mg/kg/日の投与量で投与したときに有意に抑制されることが明らかになったが、薬理活性成分の投与量がそれより低い場合には下痢発症頻度の有意な抑制が観察されなかった。このことより、上記薬理活性成分を注腸投与した場合には、経口投与した場合に比し、10分の1の投与量で有意な障害抑制効果が発現されることが明らかになった。

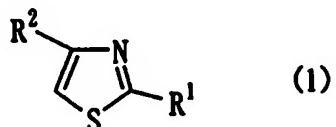
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 本発明は、炎症性腸疾患の治療に有効な注腸剤を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の注腸剤は、一般式

【化1】



[式中、R<sup>1</sup>は、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。R<sup>2</sup>は、ピリジン環上に置換基としてカルボキシル基を1～3個有することのあるピリジル基を示す。]

で表されるチアゾール化合物及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種を含有する。

【選択図】 なし

特願 2003-275955

出願人履歴情報

識別番号 [000206956]

1. 変更年月日 1990年 8月27日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都千代田区神田司町2丁目9番地

氏名 大塚製薬株式会社